

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

461

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Lothar NEUMANN

Né le 13 avril 1907 à Berlin (Allemagne)

Contribution à l'Etude

des

Purpuras Thrombopéniques

consécutifs à l'ingestion

d'allylisopropylacétylcarbamide

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNE

11 & 13, RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE

1939

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Lothar NEUMANN

Né le 13 avril 1907 à Berlin (Allemagne)

Contribution à l'Etude

des

Purpuras Thrombopéniques

consécutifs à l'ingestion

d'allylisopropylacétylcarbamide

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1939

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NEBOCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.
 LANTUEJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LARVIER..... Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale

MM.
 LARDENNOIS... Pathologie chirurgie
 LE LORIER.... Obstétrique.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 FONZELLOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RABOT Clinique médicale.

MM.
 SEZARY Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCO Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 RUPPE..... Stomatologie.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LAUBRY

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR DE CLINIQUE CARDIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL BROUSSAIS
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A M. LE PROFESSEUR PAGNIEZ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN HONORAIRE DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

*Qui nous a inspiré ce travail
et qui nous a toujours manifesté
sa bienveillance.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde et
respectueuse reconnaissance.*

A M. LE PROFESSEUR ACKERMANN

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE CHIMIQUE
A L'UNIVERSITÉ DE WURTZBOURG

En témoignage de notre admiration pour son œuvre scientifique et son enseignement magistral.

A M. LE DOCTEUR PLICHET

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui a bien voulu nous aider
de ses précieux conseils.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique crée presque journellement de nouveaux médicaments synthétiques qui sont souvent — grâce à leur efficacité — rapidement et largement diffusés. Mais très souvent nous constatons après un temps plus ou moins long que certains de ces produits synthétiques ne restent pas toujours sans un retentissement fâcheux sur certaines parties de l'organisme humain.

Dans le domaine hématologique on connaissait déjà l'action des préparations auriques et arsénicales sur tous les éléments sanguins provoquant l'anémie aplastique, l'action toxique — accessoirement thérapeutique — de la phénylhydrazine sur les globules rouges et du benzol sur les globules blancs, et l'agression du pyramidon sur les polynucléaires réalisant l'agranulocytose (PLICHET : 1).

Un produit a montré une action très nette sur les plaquettes sanguines chez un certain nombre de personnes : c'est l'allyl-isopropyl-acétyl-carbamide qui produit le tableau clinique typique des purpuras

thrombopéniques. Ces faits étant encore trop ignorés d'un grand nombre de praticiens risquent de conduire à un diagnostic erroné et à un traitement inefficace. Pour cette raison nous avons jugé utile à la suite d'un cas observé avec MM. Pagniez, Plichet et Fauvet de réunir les observations éparses dans la littérature internationale et d'essayer d'élucider le mécanisme par lequel l'allyl-isopropyl-acétyl-carbamide produit les purpuras thrombopéniques.

Avant d'entrer dans l'étude de ces accidents nous donnerons d'abord quelques notions essentielles sur ce produit.

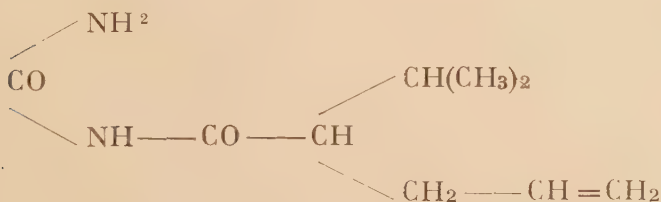
CONSTITUTION CHIMIQUE

L'allyl-isopropyl-acétyl-carbamide (ou sédormid) fait partie du groupe des uréides à chaîne ouverte. Les autres hypnotiques de ce groupe sont :

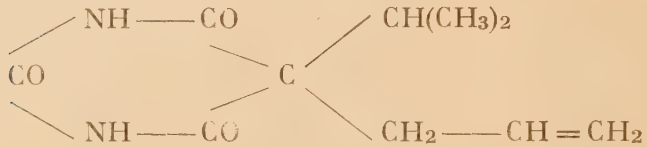
- la bromodiéthylacétylurée,
- l'acétylbromodiéthylacétylurée,
- l'isopropylbromocétylurée,
- l'alpha-bromoisovalérylurée.

« Ils produisent un sommeil calme, ne dépriment guère la circulation. Ils mettent peu à peu en liberté dans l'organisme de l'urée $\text{CO}(\text{NH}^2)^2$, éliminée par l'urine, et exercent une action diurétique. L'accoutumance à ces médicaments se fait très lentement » (ZUNZ : 2).

Voici la formule développée de l'allylisopropyl-acétylurée :



Il se différencie donc des uréides à chaîne fermée de la série barbiturique à base de malonylurée, et surtout du numal ou allylisopropylmalonylurée qui est son équivalent dans cette série :



L'allylisopropylacétylcarbamide se prescrit comme sédatif du système nerveux à la dose de 0,25 gr. en une fois et de 0,50 à 0,75 gr. par jour, comme hypnotique à la dose de 0,50 gr. le soir. Il est présenté sous la forme d'un comprimé contenant 0,25 gr.

Il y a un an nous avons eu l'occasion avec MM. Ph. PAGNIEZ, A. PLICHET et J. FAUVET (3) d'observer un exemple absolument typique de ces accidents :

OBSERVATION I (*personnelle*)

Mme D..., 38 ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 28 mars 1938. Depuis deux jours elle présente des hémorragies gingivales diffuses, peu abondantes mais persistantes.

A l'examen on constate le saignement des gencives en plusieurs points. Sur la muqueuse des joues et du voile du palais existent des éléments purpuriques dont le volume varie d'une tête d'épingle à une lentille. Il existe une petite hémorragie conjonctivale à droite.

Des éléments purpuriques assez nombreux sont disséminés sur la face et surtout sur les membres. Des ecchymoses apparaissent aux points d'injection ou à la suite d'un traumatisme minime, un signe du lacet se montre très positif avec de nombreuses taches très confluentes.

Les urines sont rouges, hématuriques.

Le reste de l'examen est négatif, poumons et cœur normaux, foie normal, rate non palpable.

L'examen du sang donne :

Temps de saignement	26 minutes
Temps de coagulation	7 min. 30
Rétraction faible	30 minutes
G.R.	4.675.000.
Hémoglobine	90 %
G.B.	7.400.
Polynucléaires neutrophiles ...	81, 5 p. 100
Lymphocytes	3, 5 —

Grands mononucléaires	3	p. 100
Moyens mononucléaires	10, 5	—
Monocytes	1, 5	—

Le chiffre des plaquettes est très abaissé, eu-dessous de 16.000.

Il s'agit donc d'un purpura thrombopénique, apparu sans fièvre, sans arthralgies. Dans les antécédents on retrouve des épistaxis fréquentes, des règles un peu prolongées, mais deux accouchements ont été normaux, sans hémorragie importante et il ne semble pas qu'il y ait des troubles de la crase sanguine.

Pensant à la possibilité d'un purpura toxique, on reprend l'interrogatoire et on apprend que la veille de l'apparition des hémorragies, la malade avait absorbé pour la première fois un demi-comprimé de sédormid = 0.125 gr.

Une cuti-réaction de sédormid, une intradermo-réaction restent négatives.

On donne de l'acide ascorbique à la malade. Les hémorragies gingivales cessent. Les taches purpuriques s'estompent et disparaissent. Quatre jours plus tard, un examen montre :

Signe du lacet	discret,
Temps de saignement	4 minutes,
Temps de coagulation	6 minutes,
Temps de rétraction	21 minutes,
G.R.	4.650.000.
G.B.	6.600.
Polynucléaires neutrophiles	62 p. 100.
Eosinophiles	4, 5 —
Lymphocytes	5 —
Grands mononucléaires	5 —
Moyens mononucléaires	22 —
Monocytes	1, 5 —

Le chiffre des plaquettes est remonté à 150.000. Quelques jours plus tard il sera de 328.000.

Le 2 avril, à 8 heures du matin, on fait absorber à la

malade un comprimé de 0.25 gr. de sédormid. Trois heures après apparaissent des hémorragies gingivales, puis quelques éléments purpuriques. Le signe du lacet est redevenu positif. Le suintement hémorragique au niveau des gencives persiste toute la journée et ne s'arrête qu'à la fin de l'après-midi.

L'examen de sang montre :

Temps de saignement	Plusieurs heures.
Temps de coagulation	9 minutes
Rétraction faible	30 minutes
G.R.	4.705.000.
G.B.	8.200.
Polynucléaires neutrophiles	79, 5 p. 100.
Eosinophiles	1 —
Lymphocytes	7 —
Grands mononucléaires	2 —
Moyens mononucléaires	9, 5 —
Monocytes	1 —

Le chiffre des plaquettes est retombé à 46.000.

Le lendemain, 3 avril, il existe encore quelques taches purpuriques. Le signe du lacet est beaucoup moins net. Les plaquettes sont encore très rares.

Le 4 avril on peut parler de guérison clinique. L'examen du sang montre :

Temps de saignement	4 minutes
Temps de coagulation	9 min. 30
Temps de rétraction	30 minutes
G.R.	4.710.000.
G.B.	6.200.
Polynucléaires neutrophiles ...	75, 5 p. 100
Eosinophiles	3 —
Basophiles	0, 5 —
Lymphocytes	4 —
Grands mononucléaires	2, 5 —
Moyens mononucléaires	12, 5 —
Monocytes	2 —

Le chiffre des plaquettes est de 180.000, le lendemain il est de 260.000.

OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTÉRATURE

Observation II. — En 1933 H. DENNIG (4) rapporte un cas de purpura hémorragique après l'absorption d'une préparation iodée. 15 jours plus tard, une rechute se produit à la suite de l'absorption d'un comprimé de sédormid, et trois semaines plus tard, une nouvelle rechute est provoquée par une autre absorption d'un comprimé de sédormid.

En avril 1934, F. E. LæwY publie trois observations en Angleterre (5) :

Observation III. — M. X..., âgé de 61 ans, neurasthénique, souffre depuis dix ans de temps en temps d'insomnies. Le malade est pris subitement de malaise le 31 décembre 1930, avec vomissements, flatulence et une élévation thermique. La convalescence est très lente, mais en été 1931 le malade va mieux. En septembre le malade se sent de nouveau très fatigué et souffre de douleurs dans les deux bras. Le 10 septembre on note l'apparition de quelques taches purpuriques sur le tronc ; une semaine plus tard l'apparition de purpura après un massage sur le bras droit. L'extraction d'une dent est suivie d'une hémorragie sévère et d'une altération rapide de l'état général. Le 23 septembre on observe de larges nappes purpuriques sur les deux jambes, le 28 du méloëna et le 30 une hématurie.

Des massages légers provoquent facilement des ecchymoses. Le temps de saignement est allongé sur quelques heures.

La numération sanguine montre :

G.R.	2.700.000.
Hémoglobine	58 %
Plaquettes	22.000.
G.B.	6.600.
Polynucléaires neutrophiles ...	78 p. 100
Eosinophiles	4 —
Lymphocytes	15 —
Monocytes	3 —

L'état du malade semble extrêmement dangereux et une splénectomie est prise en considération. Mais après une transfusion de 600 cc. de sang citraté la tendance hémorragique cède ; le 6 octobre le signe du lacet est négatif ; de nouvelles taches de purpura ne sont plus apparues. Le 7 octobre une numération montre :

G.R.	2.350.000.
Hémoglobine	53 %
GB.	6.400.
Plaquettes	120.000.

Le 9 octobre le nombre des plaquettes baisse subitement à 55.000, le temps de saignement est prolongé et le signe du lacet est positif, mais il n'y a pas de purpura spontané :

G.R.	2.650.000.
Hémoglobine	54 %
G.B.	3.600.
Polynucléaires neutrophiles ...	86 p. 100
Eosinophiles	3 —
Lymphocytes	8 —
Monocytes	3 —

Cette thrombopénie modérée dure encore pendant deux jours sans changement notable dans l'état général du malade.

Après la transfusion le malade reçut 0.30 gr. de « medinal » pour la nuit, mais il insistait plus tard pour pouvoir prendre en supplément son hypnotique préféré, le sédormid, qu'il avait pris fréquemment en doses d'un demi à un comprimé depuis décembre 1930 et surtout pendant de nombreuses semaines précédant la transfusion. On lui donne 2 comprimés le soir du 8 et du 9 octobre et 1 comprimé le 10 octobre. La récurrence de la thrombopénie coïncide avec cette nouvelle absorption de sédormid. Après le 10 octobre on ne donne que des bromures en addition au « medinal ». A partir du 12 octobre le nombre des plaquettes monte de nouveau rapidement. L'examen sanguin du 16 octobre montre :

G.R.	3.500.000.
Hémoglobine	66 %
G.B.	9.600.
Plaquettes	360.000.

Le 23 octobre on donne de nouveau un comprimé de sédormid pour tester son action : Promptement le matin suivant des taches purpuriques apparaissent aux jambes ; le temps de saignement est légèrement prolongé et le signe du lacet est positif ; il y a aussi une légère hématurie. Sur une lame on ne voit que quelques plaquettes isolées. Le lendemain, pas de nouvelles taches de purpura, le signe du lacet est négatif, le nombre des plaquettes monte rapidement et est redevenu normal dans l'espace d'une semaine.

LÆWY prend la décision de procéder à un dernier test le 4 novembre. Une numération est faite dans la journée et montre :

G.R.	4.140.000.
Hémoglobine	87 %
Plaquettes	502.000.
G.B.	12.000.
Polynucléaires neutrophiles ...	43, 5 p. 100
Eosinophiles	27, 8 —
Lymphocytes	21, 7 —
Monocytes	7 —

Dans la soirée le malade absorbe un demi-comprimé de sédormid. Après une bonne nuit, de nombreuses taches couvrent tout le tronc et surtout le côté droit, sur lequel le malade avait dormi. Le temps de saignement dépasse 10', le signe du lacet est positif, la température est normale. Le nombre des plaquettes est 17.600. Une lame de sang montre une légère leucocytose et la formule :

Polynucléaires neutrophiles . . .	46, 7	p.100
Eosinophiles	29, 3	—
Basophiles	0, 7	—
Lymphocytes	14	—
Monocytes	9, 3	—

Le 6 novembre : 25.600 plaquettes, signe du lacet positif ; le 9 novembre : 48.000 plaquettes, signe du lacet négatif ; et le 19 novembre : 347.000 plaquettes.

Depuis, le malade se porte bien et n'a plus présenté de manifestations hémorragiques. L'éosinophilie reste, les plaquettes sont toujours nombreuses.

Observation IV. — Mme A..., âgée de 60 ans, avait pris un demi à deux comprimés de sédormid par soir pendant de nombreuses semaines au printemps 1932. Au cours de l'année 1933 elle reprend du sédormid à la même dose pendant six semaines environ. Une semaine après avoir repris de ce produit elle constate des manifestations purpuriques cutanées. Malgré l'administration de Calcium de nouvelles taches hémorragiques se produisent. Une large ecchymose se développe à l'endroit où une injection I.M. de sérum de cheval avait été faite. La malade se plaint de douleurs articulaires et de céphalée, mais ne se sent pas sérieusement malade. Le temps de saignement dépasse 8', le signe du lacet est positif. Une numération montre :

G.R.	4.900.000.
Plaquettes	28.000.
G.B.	6.800.
Polynucléaires neutrophiles ...	45, 5 p. 100
Eosinophiles	9, 4 —
Lymphocytes	40, 6 —
Monocytes	4, 1 —

La malade cesse l'absorption de sédormid et les manifestations purpuriques s'arrêtent. Une semaine plus tard le temps de saignement est redevenu normal et une lame montre un chiffre approximativement normal de plaquettes.

Observation V. — Une dame, âgée de 51 ans, présente le 22 décembre 1933 un saignement des gencives qui a débuté deux jours plus tôt, quelques heures après l'absorption d'un comprimé de sédormid. A l'examen on constate également de nombreuses taches purpuriques sur le tronc et les jambes. Le temps de saignement est normal, le signe du lacet positif, le chiffre des plaquettes est 36.000. La malade, très nerveuse, avait pris 1/2 à 1 comprimé de sédormid par jour fréquemment au cours de l'année. Pendant ce temps elle avait eu plusieurs attaques de purpura et une fois une petite hémorragie rétinienne.

La malade cesse l'usage du sédormid et n'a plus présenté de manifestations purpuriques.

GRAUBNER (6) publie également en 1934 une observation en Allemagne.

Observation VI. — M. H..., atteint de sclérose coronarienne, avait absorbé 3 comprimés de sédormid par jour pendant 8 mois. Quelques mois plus tard apparaissent des hémorragies cutanées, surtout aux mem-

bres inférieurs. Le médecin consulté conseille l'extraction de dents granulomateuses. Celle-ci amène une catastrophe. Des saignements alvéolaires intarissables accompagnés d'hématuries conduisent à un état de danger de mort et il faut plusieurs transfusions pour sauver le malade. L'examen clinique montre une hématurie permanente, ainsi que des hémorragies intestinales. Le temps de saignement est prolongé, la coagulation est normale, le nombre des plaquettes est diminué. La diathèse hémorragique continue, et plusieurs consultations chez les meilleurs médecins ne permettent pas d'en trouver la cause.

Enfin une observation fortuite de la femme du malade apporte l'éclaircissement. Les hémorragies augmentent régulièrement après l'absorption de sédormid. Le malade cesse l'usage de ce produit et les hémorragies cessent également. Devant l'incrédulité des médecins on lui donne expérimentalement du sédormid, et les hémorragies apparaissent promptement après absorption de quelques comprimés.

En 1935, A. VOGL (7) publie trois cas en Autriche :

Observations VII, VIII et IX. — Il s'agit de trois personnes âgées qui avaient pris du sédormid sans inconvénient. Une nouvelle ingestion quelques mois ou années plus tard provoque un purpura cutané et muqueux, accompagné d'épistaxis, de gingivorragies et de méloëna. Le temps de saignement était allongé et on constata une absence complète de plaquettes dans le sang.

La guérison était rapidement obtenue en trois jours, après cessation de l'usage de sédormid.

En 1936, BOAS et ERF publient un cas en Amérique (8).

Observation X. — Une jeune femme avait pris trois fois avant ses règles 1-2 comprimés de sédormid et présenta ensuite des hémorragies.

Dans la même année FALTA, KÆNIG et DECAS-TELLO (9) ont vu trois cas en Autriche.

Observation XI. — Une femme, âgée de 57 ans, a pris pendant trois mois un comprimé de sédormid par jour, et cesse ensuite l'absorption de ce produit pendant 15 jours. A la reprise un purpura se développe aux zones de flexion des membres inférieurs et se généralise ensuite. On note également des hémorragies intestinales et génitales et des hématuries. Un examen sanguin montre :

G.R.	4.000.000.
G.B.	5.400.
Plaquettes	20.400.
Temps de saignement	51 minutes
Temps de coagulation	4 heures

La malade ne prend plus de sédormid, et neuf jours plus tard on compte 417.500 plaquettes, le temps de saignement et de coagulation est normal.

On lui donne ensuite expérimentalement du sédormid à faible dose : les plaquettes tombent à 47.000, le temps de saignement est 5 minutes et la coagulation se fait en 37 min. 30 ; on note aussi un purpura léger. On cesse de nouveau l'administration de ce produit et 12 jours plus tard on trouve 448.000 plaquettes.

Observation XII. — Une femme, âgée de 68 ans, consulte pour une hémorragie rectale. La rectoscopie montre un purpura du rectum et du sigmoïde. L'interrogatoire apprend que la malade fait usage de sédormid.

Elle cesse l'emploi de ce produit et en 15 jours la muqueuse rectale redevient normale.

Observation XIII. — Un homme, âgé de 55 ans, rhumatisant, prend en huit jours 21 comprimés de sédormid. Ensuite apparaît un purpura hémorragique typique, accompagné de mélœna et d'arthralgies. La température est normale. L'examen sanguin montre :

G.R. 3.200.000.

G.B. 6.200.

Plaquettes rares

Le malade renonce à l'usage du médicament et on trouve :

le 4^e jour 27.000 plaquettes

le 7^e jour 69.000 —

le 10^e jour 125.000 —

et on n'observe plus de manifestations purpuriques. L'interrogatoire apprend que le malade avait pris du sédormid pour la première fois.

A la même source (9) nous trouvons encore deux autres observations qui méritent d'être signalées à part, la première à cause des manifestations cliniques observées et la seconde à cause de son étiologie :

Observation XIV : (GLASZ). — Un homme, âgé de 68 ans, prend au cours d'une maladie aiguë du sédormid. Le lendemain on observe une élévation thermique et un exanthème qui est à moitié scarlatiniforme, à moitié morbilliforme. Les pétéchies apparaissent le 2^e et le 3^e jour, et le purpura seulement le 4^e jour. Le nombre des plaquettes est 270.000.

Observation XV : (PLLACSEK). — Voulant se suicider une jeune fille prend une quantité de sédormid non

précisée, sans en avoir absorbé dans le passé. Peu de temps après apparaît un purpura cutané. L'examen de sang est fait en retard et ne montre rien d'anormal.

STERN rapporte également un cas en 1936 en Autriche (10) :

Observation XVI. — Un homme, âgé de 63 ans, a pris autrefois du sédormid et il en reprend un soir. Le lendemain on constate une éruption purpurique sur la muqueuse buccale, le visage, les avant-bras et les mains. 15 mois plus tard, il reprend de nouveau du sédormid. Cette absorption provoque des frissons, la température monte à 40°. On observe de la raideur de la nuque, de la contracture des membres et un purpura généralisé sur tout le corps, le cuir chevelu, les conjonctives, la muqueuse buccale et la langue. Des manifestations psychiques avec délire, agitation, hallucinations, manie de persécution allant jusqu'à la folie furieuse nécessitent l'internement pendant quatre mois pour « psychose toxique ».

E. von LAUDA (11) a vu un cas de maladie de Werlhof chronique, mais le malade faisait usage de sédormid. Après la lecture de publications sur les purpuras thrombopénique, après l'absorption de sédormid il fait cesser l'usage de ce produit par son malade : le purpura disparut en quelques jours sans séquelles.

NAEGELI mentionne deux cas dans son livre paru en 1936 (12). HADORN (13) a vu trois cas en Suisse en 1936 :

Observation XVII. — Mlle B..., âgée de 46 ans, présente depuis un mois des pétéchie et des suffusions sanguines sur tout le corps. Elle a eu deux fortes épis-

taxis, les deux dernières règles étaient anormalement abondantes.

L'examen fait le 13 mai 1936 montre : des pétéchies et des suffusions sanguines de grandeur variée, des gencives hémorragiques. L'examen viscéral ne montre rien d'anormal, la rate n'est pas palpable, la température est normale. L'examen sanguin montre :

G.R.	4.400.000.
Hémoglobine	100 %
Plaquettes	26.400.
G.B.	5.600.
Polynucléaires neutrophiles ...	70 p. 100.
Eosinophiles	2 —
Lymphocytes	23 —
Monocytes	5 —

La coagulation est normale, la rétraction minime après 24 heures, le temps de saignement 7 minutes. Une ponction sternale faite le 19 mai montre la disparition des mégacaryocytes, il n'y a que très peu de promégacaryocytes à forme d'involution, avec des vacuoles et sans production de plaquettes. L'examen du 22 mai montre l'absence de nouvelles hémorragies, et 156.400 plaquettes. La ponction sternale montre beaucoup de promégacaryocytes dont les noyaux se désagrègent *in toto* en plaquettes, montrant la production hâtive de plaquettes. La coagulation se fait en 8 minutes, le temps de saignement est de 4 minutes. Un nouvel examen de sang fait le 26 mai montre :

Temps de saignement	3 min. 30
Temps de coagulation	8 minutes
Temps de rétraction	normal.
G.R.	4.300.000.
Hémoglobine	100 %
Plaquettes	206.000.
G.B.	6.800.

Polynucléaires neutrophiles . . .	74 p. 100.	
Eosinophiles	2	—
Lymphocytes	21	—
Monocytes	3	—

La malade prend le 27 mai 2 comprimés de sédormid et c'est alors que les médecins traitants apprennent que la malade prenait depuis trois mois régulièrement 1-2 comprimés de sédormid par semaine. Le soupçon envers le sédormid est confirmé par les hémorragies généralisées qui apparaissent le 30 mai et par la baisse des plaquettes à 47.000. De nouveau le purpura guérit rapidement et le 9 juin on trouve 202.400 plaquettes, les hémorragies cutanées ont cessé.

Le 14 juin on donne expérimentalement un comprimé et on observe de nouveau des hémorragies assez vastes. L'examen sanguin :

du 15 juin montre	31.500	plaquettes,
du 18 juin	—	157.000 —
du 22 juin	—	202.500 —

Depuis, la malade est en parfaite santé, le nombre des plaquettes est normal.

Des essais faits avec de l'aspirine, du pyramidon, d'abasine, d'adoline, de phanodorme et de KBr ne provoquèrent ni hémorragies, ni modification du nombre des plaquettes.

Observation XVIII. — M. G..., âgé de 65 ans, sans antécédents hémorragiques, prend le 11 et le 13 août 1936 un comprimé de sédormid. Le 14 août il constate du purpura sur les avant-bras et sur la muqueuse buccale.

L'examen fait le 15 août montre un purpura généralisé. L'état général est bon, la température est normale; l'examen viscéral ne montre rien d'anormal, la rate n'est pas palpable, les urines sont normales. Le

chiffre des plaquettes est de 10.500. Le malade ne prend plus de sédormid depuis le 13 août et le 17 on trouve 56.800 plaquettes.

L'examen fait le 19 août montre la guérison clinique :

G.R.	5.000.000.
Hémoglobine	102 %
G.B.	5.600.
Polynucléaires neutrophiles ...	60,5 p. 100.
Eosinophiles	5 —
Basophiles	2,5 —
Lymphocytes	28,5 —
Monocytes	3,5 —
Le nombre des plaquettes est remonté à	105.500.

Le malade n'a plus présenté de manifestations purpuriques et se porte bien.

Observation XIX. — Mlle W..., âgée de 26 ans, a constaté depuis 15 jours d'abord des pétéchies sur les cuisses, ensuite des gingivorragies. Elle a eu une épistaxis abondante. Depuis des mois elle prend un comprimé de sédormid par soir.

L'examen fait le 22 janvier 1936 montre des pétéchies distribuées sur tout le corps, et des hémorragies de la muqueuse buccale. La température est subfébrile, les viscères sont normaux, la rate n'est pas palpable.

L'examen du sang montre :

Temps de saignement	30 minutes
Temps de coagulation	16 minutes
Rétraction	fortement diminuée.
G.R.	4.700.000.
Hémoglobine	95 %
Plaquettes	très rares.
G.B.	5.500.
Polynucléaires neutrophiles ...	57 p. 100.

Eosinophiles	1	p. 100.
Basophiles	0.5	—
Lymphocytes	36	—
Monocytes	5.5	—

La malade cesse l'usage du produit et on assiste à une nette amélioration. Lors d'une nouvelle poussée purpurique la malade avoue avoir pris la veille en cachette un comprimé de sédormid.

En 1937 une observation est publiée en Allemagne par L. WALTERSKIRCHEN (14) :

Observation XX. — Mme L..., entre à l'hôpital le 21 octobre 1936 et présente des hémorragies cutanées et muqueuses. L'examen sanguin fait immédiatement montre une thrombopénie absolue, le temps de saignement fortement prolongé, un signe du lacet positif, l'absence de rétraction et un temps de coagulation normal.

La malade raconte qu'à la suite d'un refroidissement au mois de mars elle avait pris des médicaments nombreux et variés et qu'elle avait présenté de fortes hémorragies buccales, ainsi que des suffusions sanguines nombreuses disséminées sur tout le corps. Son médecin lui avait conseillé une splénectomie que la malade accepta. Après cette opération les hémorragies cessèrent rapidement, la malade recouvrait sa santé et se portait parfaitement bien jusqu'il y a trois jours, quand les hémorragies se reproduisèrent. Souffrant d'insomnie elle avait pris 1 comprimé de sédormid chaque soir pendant les deux jours précédents.

Après son admission à l'hôpital les hémorragies cessent rapidement et deux jours plus tard on note la réapparition des plaquettes sur une lame de sang. Après une semaine la malade est guérie : le temps de saigne-

ment est normal, le signe du lacet négatif et le nombre des plaquettes dépasse 500.000.

Intrigués par le rapport entre les hémorragies et l'absorption de sédormid les médecins font absorber par la malade 1/4 comprimé de sédormid dissous dans l'eau, à 8 heures du matin. Déjà à midi on peut constater une baisse des plaquettes et dans la soirée on n'aperçoit plus de plaquettes sur la lame. Le signe du lacet est fortement positif. le temps de saignement atteint 20 minutes. Deux jours plus tard les plaquettes réapparaissent dans le sang et les autres signes hématologiques redeviennent normaux.

Quelques jours plus tard la malade est guérie.

W. LIEBERHERR (15) publie en 1937 deux cas qu'il a vus en Suisse :

Observation XXI. — Mme E..., âgée de 61 ans, a constaté dans les dernières années des taches ecchymotiques sans avoir éprouvé de traumatismes, et de temps en temps des gingivorragies. Sans avoir pris de soporifiques dans le passé elle prend dans la nuit du 17 au 18 février 1934 un comprimé de sédormid pour la première fois dans sa vie. Quelques heures plus tard elle est prise de frissonnements, de tremblements et de crampes dans les extrémités et de claquements de dents. Ces manifestations désagréables durent quelques heures. Le lendemain elle constate des pétéchiés dans la région sternale et des gingivorragies. Le 20 février elle entre à l'hôpital. L'examen montre un bon état général, de nombreuses pétéchiés disséminées sur tout le corps, des gingivorragies et des suffusions sanguines sur la langue et le palais. Les viscères sont normaux, les urines et la température également. Un examen sanguin donne :

Temps de saignement	3 min. 20.
Temps de coagulation	1 h. 20.
G.R.	3.900.000.
Plaquettes	23.000.
G.B.	4.900.
Polynucléaires neutrophiles ...	69, 6 p. 100.
Eosinophiles	1,3 —
Lymphocytes	23,4 —
Monocytes	5,7 —

La ponction sternale montre 1% de mégacaryocytes normaux, et de rares plaquettes anisocytiques.

Le 10 avril la malade est guérie et l'examen fait avant la sortir de l'hôpital montre :

G.R.	4.600.000.
G.B.	5.400.
Polynucléaires neutrophiles ...	52 p. 100.
Eosinophiles	6, 3 p. 100.
Basophiles	0,7 —
Lymphocytes	34 —
Monocytes	7 —

Le nombre des plaquettes est de 240.000.

Depuis Mme G..., se portait très bien, sans aucune manifestation purpurique. Le 31 août elle reprend un comprimé de sédormid et vers minuit elle ressent des phénomènes identiques à ceux observés après la première absorption de ce produit. Le lendemain elle constate une nouvelle poussée de purpura et elle rentre à l'hôpital le 2 septembre. L'examen montre des hémorragies cutanées et muqueuses, et à part quelques globules rouges dans les urines, rien d'anormal. L'examen sanguin montre :

Temps de saignement	30 minutes,
Temps de coagulation	+ de 4 heures
G.R.	5.200.000.
G.B.	4.100.
Polynucléaires neutrophiles ...	59 p. 100.

Eosinophiles	6 p. 100.
Basophiles	0,3 —
Lymphocytes	28,4 —
Monocytes	6,3 —
Plaquettes	5.700.

L'amélioration est rapide et le 23 septembre le nombre des plaquettes atteint 320.000.

Etant donné la répétition de ces accidents on donne à la malade un comprimé de sédormid le 23 septembre vers 20 heures. A partir de 21 heures la malade présente des symptômes analogues à ceux observés antérieurement, mais en plus deux hématomèses de sang rouge foncé rutilant.

Les hémogrammes faits régulièrement pendant cette expérience sont instructifs et concluants :

Date	23-9-35 (matin)	23-9-35 (soir)	24-9-35 (matin)	25-9-35 (matin)
G.B.	4.700	4.900	8.500	4.700
Poly. neutro jeunes	5.3 %	25 %	8 %	8.7 %
— mûrs .	54 %	47.3 %	81.3 %	47 %
Eosinophiles	5.3 %	—	—	5.7 %
Basophiles	1 %	—	0.3 %	0.7 %
Lymphocytes	29 %	27.7 %	8.7 %	28.9 %
Monocytes	5.4 %	—	1.7 %	9 %
Plaquettes	320.000	33.000	28.000	47.000

Les manifestations hémorragiques cessent rapidement et la malade est guérie le 5 octobre. Voici l'examen fait avant la sortie :

G.R.	4.800.000.
G.B.	4.700.
Polynucléaires neutroph. jeunes	3,3 p. 100
— — mûrs .	59,3 —
— éosinophiles	1,7 —
— basophiles	1 —
Lymphocytes	27 —
Monocytes	7,7 —

Observation XXII. — Mme L., âgée de 45 ans, a pris 40 comprimés de sédormid dans un espace de temps non précisé. Le 28 février 1935 des hémorragies cutanées spontanées se produisent sur tout le corps et 15 jours plus tard elle entre à l'hôpital après une forte épistaxis. On constate un purpura généralisé et des hémorragies des gencives, ainsi que de la voûte palatine. Les viscères sont normaux. L'examen sanguin montre :

Temps de saignement	21 minutes,
Temps de coagulation	55 minutes,
G.R.	4.900.000.
Plaquettes	37.000.
G.B.	7.500.
Polynucléaires neutrophiles	55, 7 p. 100.
Eosinophiles	6, 3 —
Basophiles	0, 3 —
Lymphocyte	28, 4 —
Monocytes	9, 3 —

La ponction sternale montre des mégacaryocytes normaux, mais pas de plaquettes.

Guérie, la malade quitte l'hôpital le 1^{er} juin : la formule sanguine est normale, le nombre des plaquettes 405.000. En septembre la malade fait une rechute après une nouvelle absorption de sédormid. Depuis, elle reste en parfaite santé, ayant cessé l'usage de ce médicament.

En février 1936 elle se met à la disposition des médecins pour l'étude de la variation du chiffre des plaquettes sous l'influence du sédormid. L'expérimentation a été faite sur trois jours, le régime alimentaire était identique et les examens furent faits à la même heure. Le sédormid fut donné en deux doses à 7 heures du matin après la première numération de plaquettes :

Heure :	7 h.	9 h.	11 h.	15 h.	19 h.	7 h.
	(j. suiv.)					
Jour de contrôle :	280.000	275.000	260.000	260.000	260.000	270.000
1 ^{er} essai : 0.25 gr. :	280.000	215.000	160.000	150.000	155.000	240.000
2 ^e essai : 0.50 gr. :	240.000	240.000	210.000	160.000	140.000	170.000

KRAMER publie en 1937 une observation en Hollande (16) :

Observation XXIII. — Un homme, âgé de 54 ans, consulte le 31 octobre 1936 parce qu'il a constaté depuis quelques jours un saignement des gencives. L'examen clinique montre un saignement de la muqueuse buccale et des hémorragies cutanées constituées par des pétéchies et des taches ecchymotiques. L'examen viscéral et neurologique ne montre rien d'anormal, la température est normale. Sur une lame on ne trouve que de très rares plaquettes, la formule leucocytaire est normale. Le temps de saignement est prolongé : + 20 minutes. Le lendemain on constate une hématurie. Une rechute se produit 15 jours plus tard, elle est caractérisée par un purpura généralisé et des hématuries.

L'interrogatoire apprend que le malade, très nerveux prenait du sédormid depuis deux ou trois ans. Au début de temps en temps, ensuite presque chaque soir à la dose de 1-2 comprimés. Après la première attaque de purpura il avait cessé son usage, mais il en avait repris la veille de la rechute.

Nous trouvons encore trois observations publiées par VAN ANDEL et GROEN dans le même périodique (17) :

Observation XXIV. — Une femme, âgée de 60 ans, prend pour la première fois un comprimé de sédormid chaque soir du 20 au 30 octobre 1936. Le 29 elle est prise d'une épistaxis de plus en plus abondante, et elle constate également des gingivorragies et des pétéchies sur les membres.

L'examen du 3 novembre permet de constater ces symptômes et ne montre pas d'autres manifestations pathologiques, à part des modifications hématologiques importantes :

Temps de saignement	60 minutes,
Temps de coagulation	9 min. 30.
G.R.	4.730.000.
Plaquettes	absentes
G.B.	6.300.
Polynucléaires neutrophiles ...	59, 5 p. 100
Eosinophiles	1 —
Lymphocytes	35, 5 —
Monocytes	4 —

Les hémorragies cessent le 8 novembre, l'état général s'améliore, les plaquettes atteignent 142.000, et le 13 elles sont 242.000; le temps de saignement est 2 minutes. La malade reprend 1 comprimé de sédormid chaque soir jusqu'au 20 novembre. Le nombre des plaquettes est :

le 18 nov. :	173.000, mais le	
19 nov. :	134.000,	
20 nov. :	60.000.	temps de saignement : hémorragies :
21 nov. :	18.000,	2 minutes 30 du 23 nov.
24 nov. :	2.000,	30 minutes au 29 nov.
28 nov. :	900,	30 minutes
1 ^{er} déc. :	43.000	3 minutes
4 déc. :	140.000	
7 déc. :	224.000,	

Les hémorragies se sont donc produites la première fois après un usage de sédormid pendant 11 jours et la deuxième fois après 9 jours, elles ont duré 10 jours la première fois et 7 jours la deuxième fois.

Observation XXV. — M. B..., âgé de 43 ans, prend 1 comprimé en mai 1936, un deuxième quinze jours plus tard. Il constate ensuite quelques taches rouges sur le cou et la poitrine, sans prurit. Le 4 nov. il reprend deux comprimés, le lendemain vers 13 heures se produit une gingivorragie de longue durée. Le même jour il reprend deux comprimés.

Le lendemain 6 novembre, on constate de nombreuses taches purpuriques. Un examen sanguin montre un temps de saignement de 20 minutes, la coagulation se fait en 12'; le nombre des plaquettes est 9.000. La guérison est spontanée. Le 14 novembre le malade reprend un comprimé : cette fois les gencives saignent déjà pendant la nuit et le lendemain le purpura s'est constitué. La guérison est de nouveau spontanée.

Observation XXVI. — Une femme, âgée de 32 ans, basedowienne, prend au mois d'août 1932, des sédatifs divers parmi lesquels du sédormid. Elle continue d'en prendre de temps en temps. Le 12 septembre 1933 on remarque des pétéchies et on supprime tous les médicaments. En quelques jours les pétéchies ont disparu. Le 23 septembre — 24 heures après l'ingestion d'un comprimé de sédormid — les mêmes phénomènes se produisent mais plus intenses cette fois : Tout le corps est couvert de pétéchies et on voit des suffusions sanguines sur la muqueuse buccale, ainsi que sur l'avant-bras droit. L'examen sanguin montre une thrombopénie marquée.

La guérison est spontanée sans aucune autre thérapeutique.

En 1938, HOFFMAN, KAHN et FITZGIBBON publient trois observations en Amérique (18) :

Observation XXVII. — Une femme, âgée de 37 ans, constate pour la troisième fois en quelques mois l'apparition pendant la nuit d'un purpura des muqueuses. L'examen fait le 18 janvier 1938 montre des taches purpuriques sur la peau, les hémorragies des muqueuses ont déjà cessé. L'examen somatique ne montre rien d'anormal. La malade n'a pas d'antécédents personnels

ou familiaux d'allergie. L'examen sanguin montre :

Signe du lacet	positif,
Temps de saignement	5 minutes
Temps de coagulation	32 minutes,
Rétraction	absente après 48 h.
G.R.	5.350.000.
Hémoglobine	96 %
Plaquettes	55.000.
G.B.	5.200.
Polynucléaires neutrophiles....	63 p. 100.
Eosinophiles	0, 5 —
Lymphocytes	30, 5 —
Monocytes	6 —

La malade raconte qu'elle a pris 1 comprimé de sédormid quatre ou cinq fois quelques mois avant la première attaque et la veille de chaque attaque. Ces manifestations purpuriques guérissent en 5-6 jours, le nombre des plaquettes et la rétraction du caillot redeviennent normaux. Ayant cessé l'usage du produit, elle n'a plus présenté de rechute.

Observation XXVIII. — Une femme, âgée de 37 ans, constate le matin au réveil qu'elle est couverte de taches purpuriques disséminées sur tout le corps. A l'examen on constate ce purpura et quelques suffusions sanguines sous la muqueuse buccale. Les viscères sont normaux. Dans les urines on voit quelques globules rouges. L'examen sanguin fait le lendemain montre :

Signe du lacet	positif.
Temps de saignement	5 min. 30.
Temps de coagulation	9 minutes
G.R.	4.570.000.
Hémoglobine	80 %
G.B.	9.350.

Polynucléaires neutrophiles . . .	55, 5 p. 100.
Eosinophiles	4 —
Basophiles	1 —
Lymphocytes	32, 5 —
Monocytes	7 —

L'interrogatoire apprend que la malade avait fait usage du sédormid pendant trois ans; elle en avait absorbé en tout 300 comprimés. Après une interruption de quelques semaines elle en avait absorbé un demi-comprimé la veille de l'apparition du purpura.

Pour pouvoir juger du rapport entre l'apparition du purpura et l'ingestion de sédormid, on donne à la malade un comprimé le soir du 20 avril. A 4 heures du matin elle se réveille et constate de larges ecchymoses. Au réveil un purpura généralisé est apparu. Le nombre des plaquettes est 59.000, trois jours plus tard 91.000, le purpura s'était estompé. Une analyse de la vitamine C faite sur les urines de 24 h. montre une excrétion de 66 mgr.

Observation XXIX. — Une femme, âgée de 56 ans, tabétique, a pris de temps en temps du sédormid depuis novembre 1935. En mars et avril 1936 elle avait reçu une série d'injections I.M. de 0.2 gr. de bismuth-arsphénamine-sulfonate, la dernière injection date du 8 avril. Le 2 et le 4 mai elle prend au coucher un comprimé de sédormid. Pendant la nuit du 7 au 8 mai apparaissent des taches purpuriques sur la peau, la muqueuse buccale et linguale; les gencives saignent; le nombre des plaquettes est 40.000. La température est normale.

Le soir du 20 mai — le purpura a disparu, l'image sanguine est redevenue normale, les plaquettes atteignent 239.000 — on lui donne de nouveau un comprimé de sédormid pour définir exactement le rôle joué par

chacun des deux médicaments. Dans la nuit suivante on assiste de nouveau à un purpura identique au précédent et accompagné de thrombopénie. Au contraire la réinstitution du traitement bismuthé en injections I.M. le 25 mai, le 4 et 11 juin n'est suivie d'aucune manifestation purpurique ni d'un changement dans l'image sanguine.

A la même source nous recueillons deux observations de A. M. MOODY (19) :

Observation XXX. — Une femme, âgée de 60 ans, a pris pour la première fois 0,50 gr. de sédormid en une fois en été 1936. Elle en reprend 0.50 gr. le 6 février 1937 à cause d'une insomnie, et elle prend une dose égale le 9 février. Le 10, à une heure de l'après-midi, elle remarque que sa langue est congestionnée et couverte de quelques taches rouge foncé; le lendemain apparaît un purpura cutané accompagné de méloëna. Ces symptômes existent encore lors de son admission à l'hôpital le 11 février. L'examen sanguin montre :

Temps de saignement	35 minutes
Temps de coagulation	4 minutes,
G.R.	3.760.000.
Hémoglobine	64 %
G.B.	10.700.
Polynucléaires neutrophiles	72 p. 100
Plaquettes	très rares

Le méloëna persiste jusqu'au 14 février. L'état anémique de la malade nécessite une transfusion de 500cc. le 15 février. Depuis cette date la malade va de mieux en mieux et quitte l'hôpital en excellente condition.

Observation XXXI. — Une femme, âgée de 45 ans, a pris en 15 jours 20 comprimés de sédormid. Ensuite

elle est prise de gingivorragies, et on constate des hémorragies de la muqueuse buccale et linguale, une ecchymose sur la main gauche. En même temps la malade présente une épistaxis et du méloena. Toutes ces manifestations hémorragiques disparaissent en cinq jours.

La malade refuse tout autre examen que celui par inspection.

LÆWY (20) voit de nouveau deux cas en 1938. D'autres auteurs anglais publient également des observations dans la même année :

Observation XXXII : (T. JOEKES et M.B. LEYDEN : (21). — Un homme d'affaires, âgé de 43 ans, s'est toujours bien porté, il a pris régulièrement du sédormid pendant de longues périodes à cause d'insomnies.

En novembre 1937 apparaissent deux larges ecchymoses sur la jambe gauche et le mollet droit sans aucun traumatisme. Le malade remarque des pétéchies disséminées sur le corps, et des saignements des gencives attirent son attention sur la muqueuse buccale et linguale qui sont couvertes de nombreuses pétéchies. On constate ces mêmes symptômes lors de l'examen. Les viscères sont normaux. Un examen sanguin montre :

Signe du lacet	positif.
Temps de saignement	+ de 30 min.
Temps de coagulation	normal.
G.R.	5.650.000.
Hémoglobine	96 %
Plaquettes	13.000.
G.B.	9.400.
Polynucléaires neutrophiles	51, 5 p. 100
Eosinophiles	2 —
Lymphocytes	39, 5 —
Monocytes	7 —

Malgré la suppression du sédormid le purpura augmente d'intensité et un autre examen de sang fait huit jours plus tard ne montre plus que 800 plaquettes. Une légère hématurie survient pendant 48 heures, ensuite on note l'absence de nouvelles hémorragies et on compte 22.000 plaquettes. Quatre jours plus tard, le nombre des plaquettes est 230.000 et le huitième jour 334.000.

Depuis le malade est complètement rétabli et il est resté en bonne santé.

Observation XXXIII : (I. BALFOUR (22). — Le 4 mars 1938 une femme, âgée de 26 ans, consulte pour des épistaxis et des gingivorragies continues pendant quelques heures et dont le début avait été brusque. Plus tard apparaît un purpura généralisé sur tout le corps, des hémorragies se produisent de toutes les muqueuses, on note des ecchymoses aux points d'injections médicamenteuses.

Cette jeune malade était atteinte de tuberculose pulmonaire. Un pneumothorax avait été fait peu de temps avant, dans la maison de santé où elle se trouvait depuis le 11 février. Depuis ce jour jusqu'au 4 mars elle avait pris chaque soir deux comprimés de sédormid.

La malade cesse l'usage de ce produit et guérit. Elle n'a plus présenté d'autres manifestations purpuriques.

Observation XXXIV : (Ch. MILLER et M.L. ROSENHEIM (23). — Une jeune femme, docteur en médecine, âgée de 26 ans, a subi une thyroïdectomie partielle. Pendant la période de convalescence elle prend 2 comprimés de sédormid par soir. Après un usage continu de six semaines, une éruption purpurique apparaît, et malgré la suppression immédiate du médicament le purpura se complique d'une sévère épistaxis. Les

plaquettes faisaient presque entièrement défaut et malgré trois transfusions le taux de l'hémoglobine tombe en dix jours au-dessous de 30 %. Deux nouvelles transfusions sont nécessaires pour que le nombre des plaquettes se relève enfin, quinze jours après le début du purpura. A partir de cette date la malade se sent mieux, et le taux de l'hémoglobine ainsi que le nombre des plaquettes reviennent rapidement à la normale.

Observation XXXVI : (J. TORRENS (24). — Deux malades d'âge moyen ont pris du sédormid chaque soir, l'un pendant trois semaines et l'autre pendant trois mois. Les deux ont présenté ensuite des éruptions purpuriques diffuses sur la peau et la muqueuse buccale, accompagnées d'hématuries. Le nombre des plaquettes dans le premier cas était descendu à 80.

Après suppression du médicament les deux malades guérissent rapidement.

En Amérique David HILL (25) publie deux observations en octobre 1938 :

Observation XXXVII. — Le 21 novembre 1936, une femme âgée de 71 ans, remarque des taches suspectes sur la peau et dans la bouche. A l'examen on voit la muqueuse buccale, la peau du tronc et des membres couvertes de taches purpuriques. On note la présence de quelques ecchymoses et de douleurs dans les épaules. L'examen sanguin, fait le même jour, montre :

Temps de saignement	3 min. 30.
Temps de coagulation	9 minutes.
G.R.	4.530.000
Hémoglobine	85 %
Plaquettes	180.000.

G.B.	9.800.
Polynucléaires neutrophiles ...	81, 6 p. 100
Eosinophiles	0, 8 —
Lymphocytes	14, 4 —
Monocytes	3, 2 —

Dans les 48 heures qui suivent, quelques nouveaux éléments hémorragiques apparaissent, ensuite la guérison est obtenue en 10 jours.

En février 1936 on avait prescrit le sédormid à la malade parce qu'elle souffrait d'insomnies. Elle en avait pris un comprimé chaque soir pendant une courte période. Pendant l'été elle n'en avait pas pris du tout, mais elle avait repris l'usage du sédormid à la même dose une semaine environ avant l'apparition du purpura.

Observation XXXVIII. — Une femme, âgée de 48 ans, consulte le 5 février 1937 pour une épistaxis qui dure depuis quelques jours. Elle a pris un comprimé de sédormid par soir depuis le début du mois de janvier 1937.

L'examen montre une épistaxis, due à un suintement sanguin de toute la muqueuse nasale. On remarque également des pétéchies sur la muqueuse buccale et le corps.

Après la suppression du médicament, aucune lésion nouvelle ne se produit, l'épistaxis s'arrête en 24 heures.

A. VOGL qui a vu neuf cas au total, publie en 1938, quatre nouvelles observations (26) :

Observation XXXIX. — Monsieur W..., âgé de 68 ans, a pris du sédormid sans accident pendant quatre semaines en 1933. Au début du mois de mars 1935 il reprend un comprimé le soir. Une heure plus tard il est pris de frissonnements, il constate une héma-

turie et ensuite des gingivorragies continues et de très nombreuses pétéchies cutanées et muqueuses.

L'examen sanguin montre l'absence complète de plaquettes et un temps de saignement de 12 minutes. Le signe du lacet est fortement positif. Ces hémorragies durent 48 heures et disparaissent après deux séances d'irradiation aux rayons X de la rate. Le nombre des plaquettes remonte le troisième jour à 160.000. Quatre mois plus tard on compte 325.000 plaquettes. Trois jours après ce dernier examen une nouvelle ingestion d'un comprimé de sédormid provoque une rechute de purpura accompagné d'hématurie et de méloëna. L'examen de sang est fait 10 heures après l'ingestion et montre l'absence complète des plaquettes et un temps de saignement de 11 minutes. Le quatrième jour les plaquettes sont 20.000, le temps de saignement 2 minutes. Le huitième jour les plaquettes sont 270.000, le temps de saignement 1 m. 30.

Depuis ce temps le malade est en bonne santé.

Observation XL. — M. A..., âgé de 62 ans, a eu cinq attaques de purpura dans les trois mois qui précèdent la consultation. L'interrogatoire apprend que le malade souffre d'insomnies depuis un an et qu'il a pris des soporifiques divers, entre autres aussi du sédormid. Il en avait pris juste avant la première attaque de purpura. Il était traité chaque fois dans une clinique où il ne prenait pas ce produit, mais il en reprenait dès son retour chez lui. Régulièrement trois jours après la reprise, et 3-4 heures après la dernière ingestion, le purpura récidive accompagné d'hématurie et de méloëna.

Après la cessation du médicament le malade n'a plus présenté de rechutes.

Observation XLI. — Mme W..., âgée de 42 ans, a pris 24 comprimés de sédormid dans une année. Ayant cessé son usage pendant deux mois elle reprend un comprimé le 20 août et un autre le 10 septembre 1935. Le lendemain elle remarque des gingivorragies, des vésicules sanguinolentes sur la muqueuse buccale et des taches ecchymotiques sur les membres.

Le 12 septembre elle est admise à l'hôpital. On lui administre du calcium et du stryphnon, et enfin on pratique une transfusion de 500 cc. Très énervée, la malade reprend la même nuit un comprimé : le lendemain on note du mélcœna. Ces manifestations hémorragiques se calment ensuite, mais une autre absorption du produit, le 16 septembre, provoque de nouveau des gingivorragies et une hématurie. L'examen sanguin fait le 13 et le 16 septembre montrait de très rares plaquettes. La malade cesse ensuite l'usage du produit et se porte bien.

Observation XLII. — Mme B..., âgée de 62 ans, est atteinte d'artériosclérose. Elle n'a pas d'antécédents hémorragiques. Depuis un an, elle prend souvent un comprimé de sédormid sans aucun accident. En février et mars 1935 elle remarque des gingivorragies. Le 6 avril apparaissent des hémorragies cutanées disséminées sur tout le corps.

L'examen de sang fait le 12 avril montre un temps de saignement de 30 minutes et 31.000 plaquettes. Les phénomènes hémorragiques disparaissent en 15 jours, mais une nouvelle ingestion de sédormid le 30 mai provoque une rechute. Le lendemain on note un nombre de plaquettes de 90.000 et un temps de saignement doublé.

L'extirpation de la rate est prise en considération, mais on préfère supprimer le sédormid d'abord : Les

manifestations hémorragiques cessent en trois jours. La malade est restée depuis en parfaite santé.

Les autres cas observés par VOGL et un cas qui n'a pas encore été publié, observé par GANG également à Vienne, sont identiques.

Enfin à la fin de l'année 1938 LANGLE (27) publie une observation à Paris :

Observation XLIII. — Un homme âgé de 50 ans absorbe un soir vers 20 heures un comprimé de sédormid. Il se réveille le matin vers 5 heures la bouche remplie de sang, son oreiller est largement taché. Ses gencives saignent pendant plusieurs heures et un purpura généralisé sur tout le corps apparaît : les éléments sont nombreux et typiques allant d'une simple tache punctiforme jusqu'à des suffusions sanguines en nappe d'aspect ecchymotique, prédominant aux épaules.

Ce purpura résume toute la maladie, car il n'y a ni hémorragies intestinales ni hématuries : l'examen somatique ne montre rien de pathologique. Dans les antécédents on ne trouve pas de manifestations hémorragiques, pas de signe d'intoxication ni de tares. Le malade raconte qu'il a déjà pris du sédormid auparavant.

L'examen du sang n'a été fait que trois jours plus tard quand le malade avait déjà absorbé de l'hémostyle et du calcium. Il ne montre pas de stigmates sanguins, à part un temps de saignement un peu allongé : 10 minutes.

Au mois de janvier 1939, N. ROSENTHAL (28) publie en Amérique un article sur l'évolution et le traitement des purpuras thrombopéniques. Il a vu cinq cas consé-

cutifs à l'absorption de sédormid dans l'espace de 10 ans et il en publie un comme exemple :

Observation XLIV. — Mme D..., âgée de 63 ans, consulte le 1^{er} septembre 1935. Depuis dix jours elle a remarqué des taches ecchymotiques prédominant aux membres ; à l'examen on constate également une épistaxis et une hémorragie des gencives. L'examen sanguin montre une anémie secondaire, une thrombopénie marquée et une leucocytose avec une augmentation des polynucléaires. Le temps de saignement est de 20 minutes, la rétraction du caillot fait défaut et le signe du lacet est positif.

L'interrogatoire apprend que la malade avait pris du sédormid chaque soir des 15 jours précédents. Après la suppression du médicament la guérison fut rapide.

Une dernière observation est publiée en Amérique en avril 1939 par T. Mc. GOVERN et I. IRVING (29) :

Observation XLV. — Une femme, âgée de 57 ans, consulte après avoir observé le soir des taches ecchymotiques très nombreuses sans avoir éprouvé de traumatisme. Ces éléments hémorragiques sont de dimensions variées : de la simple tache punctiforme jusqu'à des ecchymoses mesurant 6 cm. de diamètre. Ces taches indolentes, couvrent tout le corps et la muqueuse buccale.

L'examen viscéral ne montre rien de pathologique, la rate n'est pas palpable. Le signe du lacet est fortement positif.

Le lendemain matin la malade est admise à l'hôpital : Les taches ecchymotiques avaient grandi ; un large hématome s'était développé dans la région du coude droit ; la malade crache du sang.

Le test de saturation de la vitamine C donne un résul-

tat normal : Après l'administration I.V. de 1.000 mgr. 625 mgr. sont excrétées en cinq heures. L'examen radiologique montre l'absence d'hémorragies sous-périostales aux extrémités.

On administre à la malade une large dose de vitamine C et aucune hémorragie ne se produit ensuite.

L'interrogatoire apprend que la malade a déjà présenté une avitaminose générale et qu'elle a l'habitude de prendre des soporifiques. Les médecins pensent à la possibilité d'une accélération de l'excrétion de la vitamine C alimentaire par une action médicamenteuse. (DANIELS et EVERSON ont rapporté que l'acide acétylsalicylique est susceptible de diminuer la réserve de l'organisme en vitamine C : (30). Pour cette raison on administre 1.000 mgr. de vitamine C cristallisée en injection I.V. par jour à la malade.

Les examens sanguins faits pendant une semaine montrent :

Jour :	1 ^{er}	3 ^e	4 ^e	6 ^e	7 ^e
G.R.	3.760.000	4.236.000	3.870.000	3.990.000	4.250.000
Hémoglobine .	86 %	79 %	74 %	80 %	82 %
T. de saign. ..	5'	4'	3'	2-3'	2-3'
T. de coagul. .	6'30	5'30	5'	4'30	4'30-5'
Plaquettes ..	90.000	84.000	52.000	110.000	140.000
G.B.	4.900	3.750	3.350	3.850	4.150
Poly neutro ..	62.5 %	36 %	47 %	36 %	38 %
Eosinoph. ...	1.5 %	6 %	3 %	2 %	2 %
Basophiles ...	2 %	—	—	—	1 %
Petits Ly	29.5 %	52 %	42 %	54 %	48 %
Grands Ly ...	2 %	2 %	3 %	3 %	5 %

L'interrogatoire apprend que la malade a pris 1/2 comprimé de sédormid par soir pendant quelques mois sans aucun effet nocif. Après une interruption de son usage pendant un mois environ elle avait pris un comprimé la veille de l'apparition du purpura.

Après l'ingestion de ce comprimé, la malade était mal à l'aise, et avait une soif excessive et de la fièvre. Une nuit sans sommeil était suivie de céphalée, mais au courant de la journée elle se sentait mieux et était toute étonnée en voyant le soir les taches hémorragiques.

Après une semaine passée à l'hôpital la malade est guérie.

Deux mois plus tard, elle reprend 1/2 comprimé au coucher : 2 heures plus tard elle est prise de fièvre et de gastralgies. Le lendemain on note des hémorragies des gencives, une épistaxis, de nombreuses pétéchies disséminées sur tout le corps et quelques taches ecchymotiques. La malade refuse les injections et on lui donne par conséquent 1.000 mgr. de vitamine C *per os* par jour. Les manifestations cutanées ne disparaissent qu'après trois semaines.

Nos recherches dans la littérature internationale nous ont donc permis de trouver 60 cas de purpura thrombopénique consécutifs à l'ingestion de sédormid mentionnés par les divers auteurs.

Dans toutes ces observations nous constatons le syndrome purpurique typique, accompagné presque toujours d'hémorragies. Le nombre des plaquettes est fortement diminué et toujours au-dessous de 60.000, à l'exception des observations XIV et XXXVII. Le temps de saignement était prolongé et la rétraction du caillot faisait défaut dans la presque totalité des observations. Le signe du lacet était toujours positif.

L'image leucocytaire est normale ou subnormale ; dans un certain nombre de cas une tendance plus ou moins marquée vers l'éosinophilie est à signaler. Dans

d'autres cas on remarque une légère leucopénie accompagnée de lymphocytose. Cette lymphocytose nous semble relative étant donné la diminution des G.B. et traduit une légère neutropénie qui est précédée parfois par une réaction régénérative de la part de la moelle osseuse portant sur les polynucléaires neutrophiles.

L'observation XIV doit être classée dans les *rash* médicamenteux ; le purpura est secondaire et la thrombopénie fait défaut.

L'étude étiologique de ces manifestations purpuriques nous permet de grouper les observations en trois classes :

1) Le purpura apparaît après une première prise d'allylisopropylacétylcarbamide, le plus souvent à très faible dose.

2) Après un emploi du produit plus ou moins prolongé sans le moindre inconvénient le purpura est provoqué par la reprise du médicament dont l'usage a vaît été interrompu pendant quelque temps.

3) Le purpura apparaît après un usage prolongé sans interruption. Après la suppression du médicament la reprise d'une faible dose réussit le plus souvent à déclencher immédiatement une récurrence des manifestations purpuriques.

Nous donnerons d'abord un aperçu bref de la physiopathologie des plaquettes et discuterons ensuite la pathogénie des purpuras thrombopéniques consécutifs à l'ingestion de l'allylisopropylacétylcarbamide.

PHYSIO-PATHOLOGIE DES PLAQUETTES SANGUINES

Aujourd'hui on admet en général que les plaquettes sont formées par les mégacaryocytes, quoique la théorie de leur provenance du noyau des hématies ait encore des défenseurs. Les plaquettes circulent pendant peu de jours dans le sang et sont ensuite phagocytées dans le système réticulo-endothélial et surtout dans la rate. Le choc anaphylactique provoque leur agglutination et leur désagrégation dans le sang circulant.

Déjà sous des conditions normales des changements considérables se produisent dans la répartition des plaquettes dans les différents segments de l'appareil circulatoire, analogues aux variations de régulation des leucocytes. Dans les deux cas, le régulateur est le système nerveux végétatif, surtout le système nerveux vasculaire. A côté de lui, la rate domine largement les processus conduisant à la maturation et au déversement des plaquettes dans le sang, probablement par des effets hormonaux. On connaît la crise thrombocytaire, c'est-à-dire l'augmentation massive du nombre des plaquettes après la splénectomie; on l'observe

particulièrement bien après la splénectomie dans la maladie de Werlhof.

Les surrénales et les ovaires possèdent également une influence sur le nombre des plaquettes. Les variations du nombre des plaquettes pendant le cycle menstruel en apportent la preuve : le nombre des plaquettes baisse avant et pendant la menstruation, ensuite il revient à la normale. En outre, on a observé des cas de diathèse hémorragique hyperovarielle due à des kystes folliculaires.

Les expériences récentes d'IVANITZKY-VASILENKO et de ses collaborateurs (31) ont très bien illustré la dépendance de la régulation thrombocytaire du système nerveux végétatif :

Le chiffre des plaquettes baisse pendant le sommeil et particulièrement après l'absorption de NaBr. La compression des globes oculaires fait baisser le nombre des plaquettes ; la compression des sinus carotidiens l'augmente de 20 à 35 %. L'excitation du nerf dépresseur augmente le nombre des plaquettes dans le foie et la rate, et le diminue dans la circulation périphérique. L'excitation du sympathique provoque au contraire une augmentation de 60 % dans la circulation.

IVANITZKY-VASILENKO conclut :

« La quantité de plaquettes dans le sang circulant dépend de l'état du système nerveux. Ce nombre de plaquettes est déterminé par une multitude d'influen-

ces-réflexes, et parmi celles-ci les influences-reflexes qui prennent leur départ dans les zones pressor — et chimio-réceptives.

« Où sont ces plaquettes pendant les thrombopénies de courtes durées ? Nous n'avons aucune raison pour supposer une destruction des plaquettes, spécialement dans les thrombopénies passagères. Il faudra des expériences précises pour élucider cette question, cependant nous pouvons soupçonner la rate et le foie — dépôts sanguins bien connus — d'être responsables des courtes disparitions. Il faut également envisager les variations du calibre des vaisseaux superficiels et profonds, surtout des organes internes, et les variations dans la vitesse de circulation du sang, qui peuvent faciliter la rapidité de ces disparitions mentionnées ».

Citons à la même occasion les thrombopénies observées pendant les syncopes, les attaques épileptiques et à la suite de traumatismes.

Le régime alimentaire peut avoir une influence sur le nombre des plaquettes et SQUIER et MADISON (32) ont observé des cas de purpura thrombopénique par allergie alimentaire.

On ne connaît pas encore très bien le mécanisme par lequel la thrombopénie conduit d'abord à la tendance hémorragique et ensuite aux hémorragies spontanées. La diminution des plaquettes empêche la formation de thrombus suffisants et une sécrétion convenable de

thrombokinase, mais la production des hémorragies spontanées suppose une perméabilité anormale de la paroi capillaire. On ne sait rien de précis sur cette modification des capillaires, mais il semble indéniable qu'elle est en relation indirecte avec le nombre des plaquettes : on a observé souvent que les hémorragies se produisent quand le nombre des plaquettes est au-dessous de 60.000 : le seuil thrombocytaire.

On doit accepter pour certain qu'il y a une lésion toxique des parois capillaires et que la formation de ces toxines dépend directement ou indirectement de l'arrêt de la production ou de la destruction des plaquettes, ou d'une fonction organique correspondante à ces processus : rate, moelle osseuse ou système réticulo-endothélial.

PATHOGENIE

Tous les auteurs qui se sont trouvés en présence de ce syndrome clinique à étiologie médicamenteuse bien définie ont d'abord pensé à une action toxique directe de la part de l'allylisopropylacétylcarbamide. Cependant en cas d'intoxication les signes lésionnels sont parallèles à la gravité de l'intoxication qui dépend de la quantité absorbée du corps toxique. Or, la plupart des cas observés ont suivi l'absorption d'une faible quantité — 0, 25 à 0,50 gr. — ou un usage prolongé et sans inconvénient de ce produit réputé pour sa faible toxicité. L'observation de POLLACSEK (p. 27) relatant un cas de purpura bénin après une tentative de suicide à l'aide de ce médicament, confirme cette réputation.

Les investigations de HADORN (13) sur l'action toxique éventuelle de corps chimiques similaires tels que l'adachine (acétylbromodiéthylacétylcarbamide), l'adaline (bromodiéthylacétylcarbamide) et le bromural (alpha-isovalérylurée) ont démontré l'absence d'accidents purpuriques dus à ces produits. Si on a observé des *rash* médicamenteux causés par les uréides à chaîne ouverte (LÆWY 5), on n'a jamais constaté un purpura

thrombopénique caractéristique causé par ces uréides, exception faite du sédormid. Il ne nous semble donc pas possible qu'on puisse incriminer le radical carbamide ou la chaîne latérale non-saturée qui sont communs à tous les hypnotiques faisant partie de cette série.

La rapidité de l'apparition du syndrome hématologique (1-2 h.) d'une part et la rapidité du retour à la normale (en trois jours le plus souvent) d'autre part s'opposent également à l'idée d'une intoxication directe.

Contrairement à ce que l'on observe en général dans les purpuras toxiques, et en particulier dans les purpuras consécutifs soit à un traitement par l'arséno-benzol, soit à l'absorption du benzol, où l'agression sur les éléments figurés du sang est plus généralisée, le sédormid semble avoir une action élective sur les plaquettes. L'étude des examens sanguins dans les observations rapportées montre accessoirement que les polynucléaires augmentent d'abord et présentent une action régénérative, et diminuent ensuite légèrement, réalisant ainsi une lymphocytose relative (v. p. 35 et 51). Les éosinophiles présentent parfois des variations dans le sens contraire : après une baisse immédiate ils augmentent ensuite et atteignent un chiffre plus élevé (impressionnant dans l'observation III) pendant la convalescence. Il est possible que ces variations sont motivées par une action de choc qui provoque une réaction allergique de la part de la moelle osseuse.

En opposition avec la diffusion très vaste du sédormid, le nombre des cas de purpura causés par ce produit est relativement réduit. M. ROSENTHAL (28) a vu de 1926 à 1936, 153 cas de purpuras thrombopéniques d'étiologies diverses; 16 cas étaient d'origine médicamenteuse : 5 cas étaient imputables au sédormid. L'action de ce produit, qui conduit à une thrombopénie très rapide, ne s'exerce donc pas chez tous les sujets. Nos essais faits dans le service de M. PAGNIEZ et ceux faits par LIEBERHERR (15) en apportent la preuve.

On peut donc conclure à l'existence d'une hypersensibilité chez les sujets qui présentent des manifestations purpuriques à la suite de l'ingestion de l'allylisopropylacétylcarbamide.

Les trois groupes de malades (p. 53) correspondent à trois genres d'hypersensibilité envers le sédormid et nous pouvons distinguer :

1) La sensibilité idio-syncrasique d'origine indéfinie qui se manifeste dès la première absorption de ce produit.

2) La sensibilisation anaphylactique réalisée par un long usage antérieur, suivi de la cessation temporaire du produit et ensuite par une nouvelle ingestion : celle-ci agit comme ingestion déclenchante.

3) La sensibilisation lente ou graduelle par un usage prolongé.

A. VOGL (33) fait remarquer que l'évolution du purpura et surtout celle des hémorragies est parallèle à celle du nombre des plaquettes. Il conclut à une nouvelle distribution des plaquettes provoquée par un choc qui réalise le déplacement en masse des plaquettes du sang circulant vers les espaces vasculaires des viscères. Cela serait un fait analogue au choc peptonique ou anaphylactique dont on a observé les conséquences par l'expérimentation sur des animaux.

HAMMERSCHLAG (33) voit une confirmation de la thèse anaphylactique de VOGL dans le fait que la vitamine C exerce un effet thérapeutique heureux et rapide sur les hémorragies même graves d'origine thrombopénique. La vitamine C produit une augmentation de l'albumine et une diminution de la globuline, elle peut donc ramener à la normale l'équilibre troublé par l'état réactionnel allergique. Chez des cobayes préalablement sensibilisés on a réussi à empêcher ou à diminuer le choc — dans la plupart des cas — par l'administration de vitamine C peu de temps avant l'injection déclenchante.

L'effet de la vitamine C dans les hémorragies par thrombopénie peut agir par ce mécanisme ; ceci prouverait d'une manière indirecte la nature allergique de ces manifestations purpuriques.

Nous admettons donc que les phénomènes aller-

giques jouent un rôle de premier ordre dans l'étiologie des purpuras thrombopéniques consécutifs à l'ingestion d'allylisopropylacétylcarbamide. Mais, il faut également que des facteurs spéciaux existent pour que cette sensibilisation se développe.

Les facteurs dont l'action peut être invoquée sont nombreux. Actuellement nous ne pouvons pas encore dire lequel parmi eux agit exclusivement. Il est d'ailleurs probable que plusieurs de ces facteurs concourent en même temps pour créer l'état d'hyper-sensibilité qu'elle soit idiosyncrasique, anaphylactique ou graduelle.

Les facteurs constitutionnels méritent d'être cités d'abord. Ils ne facilitent pas la création des états allergiques, mais ils permettent l'amplification des manifestations allergiques qui — sans eux — se manifestent d'une manière plus discrète. Nous rappelons donc seulement les facteurs physiologiques déjà traités dans le chapitre sur la physiopathologie des plaquettes.

Le sommeil et la digestion tendent à faire baisser le nombre des plaquettes. Il est à remarquer que :

- 1) Les malades qui ont présenté des manifestations purpuriques ont absorbé le sédormid le soir comme hypnotique, et non comme sédatif dans la journée.

- 2) Les essais faits sur les malades ont montré une prompte reproduction des accidents après une admi-

nistration vespérale du produit ; les accidents étaient plus atténués ou manquaient entièrement après une administration matinale quand les facteurs sommeil et digestion n'entraient plus en action.

L'essai fait par Lieberherr (p. 36) est particulièrement instructif : l'allylisopropylacétylcarbamide est administré le matin à 7 heures ; les plaquettes atteignent le chiffre le plus bas entre 15 et 19 heures seulement et restent toujours plus de 140.000, tandis que en général la diminution du nombre des plaquettes est plus rapide et plus intense.

L'action hormonale ovarienne n'est pas à négliger comme facteur concomitant dans la production de la thrombopénie. Une malade de LIEBERHERR (15) entre à l'hôpital pour des manifestations hémorragiques : le nombre des plaquettes est de 37.000 le jour de l'admission, de 63.000 deux jours plus tard, de 9.000 le sixième jour, mais à ce moment la malade est au milieu de sa période menstruelle. Après les règles le nombre des plaquettes se relève progressivement. Nous mentionnons à la même occasion la malade de BOAS et ERF (8) qui avait absorbé le sédormid chaque fois avant ses règles.

On connaît de longue date l'hypersensibilité spéciale des vagotoniques envers les anesthésiques et les hypnotiques. La vagotropie des éosinophiles est également connue. Le chiffre élevé des éosinophiles

dans l'observation de Lœwy (Obs. III) traduit donc probablement une réaction allergique chez un sujet vagotonique.

Un autre ensemble de faits attire l'attention sur les facteurs chimiques. D'autres médicaments semblent agir par un mécanisme analogue à celui de l'allylison-propylacétylcarbamide, mais la nature des accidents provoqués est différente. Nous nommons le pyramidon (PLICHET : 1 ; MEIER : 34) et les sulfamides (GRUETZ : 35) qui réalisent chez quelques sujets un syndrome d'agranulocytose grave sans qu'on puisse parler d'intoxication, les doses thérapeutiques n'ayant pas été dépassées. Il s'agit également d'une sensibilisation primitive ou acquise. Les recherches concernant le mécanisme de cette sensibilisation n'ont pas donné de résultat non plus. Si on soupçonne d'une part l'action allergique due à des corps chimiques impurs qui expliquerait le fait qu'un seul corps de toute une série crée des accidents, on prête d'autre part une attention toujours croissante au problème de la dégradation chimique de ces corps synthétiques dans l'organisme. KRACKE (36) a été le premier à incriminer des produits d'une dégradation atypique formés dans l'intestin. Ainsi ce n'est pas le radical benzol du pyramidon mais ses produits d'oxydation : catéchol et quinon qui ont montré leur action nocive sur les éléments de la série blanche. Les mêmes

expériences montraient l'innocuité directe du pyramidon.

Il reste encore la question pourquoi seulement un petit nombre de sujets présentent cette dégradation atypique, et pourquoi les uns réagissent à des faibles doses immédiatement, tandis que d'autres supportent ces médicaments très bien pendant longtemps et présentent subitement des accidents. Nous revenons donc à l'idée d'une allergie. Les tests intradermiques faits avec ces médicaments sont toujours restés négatifs et ceci n'a rien d'étonnant : Il faudrait procéder à des tests avec les produits de dégradation atypique.

La dégradation atypique peut se produire pour des raisons que nous ignorons encore expliquant ainsi l'intolérance subite après un usage prolongé de ces médicaments. Mais l'âge avancé d'un certain nombre de malades permet l'hypothèse d'un défaut d'élimination ou de neutralisation provoquant la rétention des produits de dégradation qui peuvent ensuite exercer une action toxique directe. A ce sujet nous rappelons l'observation XXIV : une femme, âgée de 60 ans, prend du sédormid pendant dix jours ; le neuvième jour apparaît le purpura thrombopénique qui va durer dix jours. La malade reprend le produit pendant huit jours et les mêmes accidents se produisent et durent environ sept jours. En cas de sen-

sibilisation anaphylactique les accidents lors de la reprise du produit auraient dû se développer immédiatement ainsi que nous l'avons vus dans de nombreuses observations. La durée des accidents est également atypique.

La dénomination « allergotoxig effect » que Lœwy(5) avait donnée au mécanisme de ces accidents apparaît donc justifiée, mais il semble que l'agent causal direct n'est pas le médicament. Les substances « allergotoxiques » seraient formées par la dégradation atypique du médicament dans l'organisme.

Actuellement cette hypothèse n'est basée que sur l'observation clinique et sur l'étude chimio-physiologique. Des analyses chimiques qualitatives et quantitatives sont indispensables pour apporter des éléments positifs à l'appui de cette théorie.

Nous terminons cette étude en constatant avec EDMUNDS et GUNN (37) qu'il nous reste encore beaucoup à apprendre sur les manifestations d'intolérance envers les nouveaux médicaments synthétiques.

TRAITEMENT

Pendant l'étude des observations nous avons vu que les purpuras thrombopéniques consécutifs à l'ingestion d'allylisopropylacétylcarbamide présentent une évolution bénigne. Les accidents regressent rapidement et le plus souvent les malades sont guéris en trois jours si une thérapeutique adéquate est employée.

La première mesure à prendre est la suppression immédiate et absolue de ce produit.

L'action thérapeutique de la vitamine C a déjà été mentionnée : on utilise l'acide ascorbique à la dose de 100-200 mgr. par voie intraveineuse.

Le traitement opothérapique ainsi que la transfusion sanguine peuvent trouver leur indication en cas d'anémie secondaire marquée.

La splénectomie est contrindiquée car il ne s'agit pas d'une hyperfonction splénique, mais d'une hypofonction de la moelle osseuse et probablement d'une inhibition du processus de fragmentation des mégacaryocytes.

CONCLUSION

1) L'allylisopropylacétylcarbamide est un hypnotique qui peut provoquer un syndrome de purpura thrombopénique aigu.

2) L'allylisopropylacétylcarbamide semble avoir une action élective sur les plaquettes sanguines.

3) L'allylisopropylacétylcarbamide semble agir par sensibilisation graduelle, anaphylactique ou idiosyncrasique.

4) Etant donné la diffusion de ce médicament et la rareté des manifestations observées il y a lieu d'admettre l'existence de certains autres facteurs créant des états de prédisposition constitutionnelle ou organique chez quelques sujets.

5) Ce purpura thrombopénique aigu s'oppose à la maladie de Werlhof par son évolution qui est bénigne et rapide et par son traitement.

6) Le traitement consiste dans la cessation de l'usage de l'allylisopropylacétylcarbamide et l'administration de vitamine C. Une transfusion sanguine peut être justifiée par un état d'anémie secondaire prononcée.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de la Thèse,
LAUBRY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. PLICHET (A.). — *Presse Médicale*, 1935, p. 1027-29.
2. ZUNZ (E.). — *Eléments de pharmacodynamie spéciale*, 1932, I, p. 77.
3. PAGNIEZ (Ph.), PLICHET (A.), et FAUVET (J.). — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1938, p. 1659-62.
4. DENNIG (H.). — *Muench. Med. Wochenschrift*, 1933, p. 562.
5. LÆWY (F.-E.). — *The Lancet*, 1934, CCXXVI, p. 845.
6. GRAUBNER. — *Sammlg v. Vergiftungsfaellen*, 1934, V, p. 161.
7. VOGL (A.). — *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1935, p. 908.
8. BOAS et ERF. — *New-York State J. Med.*, 1936, p. 491.
9. FALTA. — *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1936, p. 798.
10. STERN. — *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1936, p. 1288.
11. LAUDA (E. von). — *Wien. Med. Wochenschrift*, 1936, p. 1119.
12. NAEGELI. — *Differential-Diagnose*, 1936, p. 57.
13. HADORN (W.). — *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 1936, XVII, 1273.
14. WALTERSKIRCHEN. — *Sammlg. v. Vergiftungsfaellen*, 1937 VIII, p. 47.
15. LIEBERHERR (W.). — *Medizin. Klinik*, 1937, I, p. 475.
16. KRAMER. — *Neederl. Tijdschr. v. Geneeskunde*, 1937, XXVIII, p. 33345.
17. VAN ANDEL et GROEN. — *N.T. v. G.*, 1937, XXVIII, p. 3348.
18. HOFFMAN, KAHN et FITZGIBBON. — *Journal of the American Med. Ass.*, 1938, CX, p. 725.

19. MOODY (A.M.). — *Journal of the American Med. Ass.*, 1938, CX, p. 726.
20. LOEWY (F.E.). — *British Med. Journ.*, 1938, II, p. 320.
21. JOEKES (T.). et LEYDEN (M.B.). — *The Lancet*, 1938, II, p. 305.
22. BALFOUR (I.). — *British Med. Journ.*, 1938, II, p. 426.
23. MILLER (Ch.). et ROSENHEIM (M.L.). — *The Lancet*, 1938, II, p. 402.
24. TORRENS (J.). — *The Lancet*, 1938, I, p. 749.
25. HILL (D.). — *Journal of the American Med. Assoc.*, 1938, CXI, p. 1459.
26. VOGL (A.). — *Wien. Arch. f. Inn. Med.*, 1938, XXXII, p. 273.
27. LANGLE (J.). — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1938, p. 1761.
28. ROSENTHAL (N.). — *Journal of the American Med. Assoc.*, 1939, CXII, p. 101.
29. Mc GOVERN (T.) et WRIGHT (I.). — *Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 1939, CXII, p. 1687.
30. DANIELS et EVERSON. — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1936, XXXV, p. 20.
31. IVANITZKY-VASILENKO (E.S.), KLIMOVA (M.S.), et GEORGIEVA (S.A.). — *Arch. Intern. de Pharmacodyn. et Thérap.* 1937, LVI, p. 19.
32. SQUIER (T.L.) et MADISON (F.W.). — *J. Allergy*, 1937, VIII, p. 143.
33. VOGL (A.). — *Wien. Med. Wochenschrift*, 1936, p. 1118.
34. MEIER (M.S.). — *Sammlg v. Vergiftungsaellen*, 1937, VIII, p. 39-46.
35. GRUETZ (O.) et KROMER (G.). — *Jahreskurse f. aerztl. Fortbildung*, 1939, XXX, p. 47.
36. KRACKE (R.R.), PARKER (F.P.). — *Journ. Amer. Med. Association*, 1936, CV, p. 960.
37. EDMUNDS et GUNN. — *Cushing's Pharmacology and Therapeutics*, Philadelphia, 1936, p. 365-367.

